

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-008.9:616.12-008.331.1-085

Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии

**А. А. Хадарцев, А. В. Логаткина,
И. В. Терехов, С. С. Бондарь**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тульский государственный университет», Тула, Россия

Контактная информация:
Терехов Игорь Владимирович,
ФГБОУ ВПО ТулГУ,
пр. Ленина, д. 92, г. Тула,
Россия, 300012.
E-mail: trft@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
14.06.17 и принята к печати 19.07.17.*

Резюме

Актуальность. Являясь фоном для таких заболеваний, как инфаркт миокарда и церебральный инсульт, артериальная гипертензия (АГ), протекающая на фоне метаболического синдрома, является важным модифицируемым фактором риска, управление которым представляет актуальную задачу современной профилактической медицины. Возможным решением данной задачи может являться модуляция биохимической активности иммунокомпетентных клеток, играющих важную роль в прогрессировании атеросклероза и поддержании воспалительной реакции сосудистой стенки. Одним из факторов, оказывающих регулирующее воздействие на молекулярные процессы в клетках, в том числе определяющих активность сигнальных путей и чувствительность клеток к провоспалительным сигналам, является низкоинтенсивное электромагнитное излучение частотой 1 ГГц. Учитывая важность проблемы повышения эффективности коррекции дислипотеинемии, инсулинорезистентности и субклинического воспалительного процесса сосудистой стенки у таких больных, **целью** настоящего **исследования** являлось изучение возможности использования в комплексном лечении больных АГ низкоинтенсивной микроволновой терапии для коррекции биохимических показателей метаболического синдрома. **Материалы и методы.** В ходе рандомизированного двойного слепого контролируемого клинического исследования обследовано 60 пациентов обоего пола с АГ в возрасте от 45 до 55 лет, поступивших в клинику на плановое лечение. Пациенты группы сравнения ($n = 30$) получали медикаментозное лечение согласно клиническим рекомендациям, пациенты основной группы ($n = 30$) дополнительно к медикаментозному лечению получали физиотерапию микроволновым излучением частотой 1 ГГц аппаратом «Акватон». Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту. В ходе исследования в сыворотке крови обследуемых лиц методом иммуноферментного анализа определяли уровень инсулина, глюкогона, apoA1 и apoB100. Оценка выраженности воспалительной реакции проводилась посредством определения С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом. **Результаты.** У пациентов с АГ, в сравнении с практически здоровыми лицами, отмечалось повышение уровня инсулина на 23,0% ($p = 0,051$), apoB100 на 35,1% ($p = 0,001$), СРБ на 43,4% ($p = 0,05$), сопровождавшееся снижением уровня глюкогона

на 5,0% ($p = 0,8$) и апоА1 на 32,8% ($p = 0,000002$). Проведенный анализ показал, что в группе больных, получавших медикаментозную терапию, имело место повышение уровня глюкагона в среднем на 2,2% ($p = 0,018$), апоА1 на 0,96% ($p = 0,063$), инсулина на 3,5% ($p = 0,11$) при снижении уровня апоВ100 в среднем на 2,7% ($p = 0,083$) и СРБ на 2,4% ($p = 0,18$). У пациентов, дополнительно получавших низкоинтенсивную микроволновую терапию, уровень глюкагона в сыворотке крови повышался в среднем на 1,3% ($p = 0,028$), апоА1 на 11,1% ($p = 0,028$), при снижении концентрации инсулина в плазме на 5,1% ($p = 0,06$), апоВ100 на 5,4% ($p = 0,015$) и СРБ на 5,3% ($p = 0,05$). Значимого влияния микроволн на показатели центральной гемодинамики выявлено не было. **Выводы.** У пациентов, получавших низкоинтенсивную микроволновую терапию, отмечено более выраженное повышение уровня апоА1, а также снижение уровня инсулина, апоВ100 и СРБ. Показатель числа больных, которых необходимо лечить, для достижения запланированного эффекта лечения в случае применения микроволновой терапии в отношении динамики апоА1 составило 2,0, инсулина — 3,7, апоВ100—5,5, СРБ — 5,8. Таким образом, у больных АГ, сочетающейся с метаболическим синдромом, микроволновая терапия оказывает благоприятное воздействие на метаболические процессы, не влияя на показатели центральной гемодинамики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, аполипопротеин А1, микроволны, С-реактивный белок

Для цитирования: Хадартцев А. А., Логаткина А. В., Терехов И. В., Бондарь С. С. Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):206–216. doi:

Metabolic changes in hypertensive patients treated by low-intensity microwave therapy

A. Khadartcev, A. V. Logatkina,
I. V. Terekhov, S. S. Bondar
Tula State University, Tula, Russia

Corresponding author:

Igor V. Terekhov,
Tula State University,
92 Lenin avenue, Tula, 300012 Russia.
E-mail: trft@mail.ru

Received 14 June 2017;
accepted 19 July 2017.

Abstract

Background. Hypertension (HTN) associated with metabolic syndrome is an important issues of preventive medicine. The modulation of biochemical activity of immune cells might be a solution, as immune cells play crucial role in atherosclerosis progression and vascular inflammation. Among factors regulating molecular processes, e. g. activity of signaling pathways and cell proinflammatory sensitivity, low-intensity microwave (1GHz) therapy attracts attention. **The purpose of this study** was the assessment of the low-intensity microwave therapy in the management of hypertensive patients in order to influence the biochemical components of metabolic syndrome. **Design and methods.** In a randomized double-blinded controlled study, we included 60 patients with hypertension (HTN) aged 45–55 years old. The patients of the comparison group ($n = 30$) recieved medication therapy according to the current guidelines, while patients from the study group ($n = 30$) additionally underwent physiotherapy with the use of microwave therapy (frequency 1 GHz, device “Aquatон”). Control group included 15 otherwise healthy subjects. Serum insulin, glucagon, apoA1 and apoB100 were measured by immuneenzyme assay. Hugh-sensitive C-reactive poetin (hsCRP) was assessed to evaluate the inflammatory response. **Results.**

HTN patients compared to the healthy group demonstrated higher levels of insulin by 23,0% ($p = 0,051$), apoB100 by 35,1% ($p = 0,001$), hsCRP by 43,4% ($p = 0,05$), and lower levels of glucagon by 5,0% ($p = 0,8$) and apoA1 by 32,8% ($p = 0,000002$). Patients of the comparison group who received only medication therapy showed an increase in glucagon level by 2,2% ($p = 0,018$), apoA1 by 0,96% ($p = 0,063$), insulin by 3,5% ($p = 0,11$) with the decrease in apoB100 by 2,7% ($p = 0,083$) and hCRP by 2,4% ($p = 0,18$). Those who additionally underwent the low-intensity microwave therapy glucagon level increased by 1,3% ($p = 0,028$), apoA1 by 11,1% ($p = 0,028$), while insulin level decreased by 5,1% ($p = 0,06$), apoB100 by 5,4% ($p = 0,015$) and hsCRP by 5,3% ($p = 0,05$). There was no significant impact of microwave therapy in the central hemodynamics. **Conclusions.** In patients who received low-intensity microwave therapy demonstrate higher apoA1 level and lower levels of insulin, apoB100 and hsCRP. The number of patients to be treated for the planned effect achievement was the following: the change in the levels of apoA1—2,0 patients, change in insulin level — 3,7, change in apoB100 level — 5,5, change in hsCRP — 5,8. Therefore, low-intensity microwave therapy positively affects metabolism in HTN patients without significant impact in central hemodynamics.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, apolipoprotein A1, microwave therapy, C-reactive protein

For citation: Khadartcev AA, Logatkina AV, Terekhov IV, Bondar SS. Metabolic changes in hypertensive patients treated by low-intensity microwave therapy. Arterial Hypertension = Arterial'naya Gipertenziya. 2018;24(2):206–216. doi:

Введение

Актуальность артериальной гипертензии (АГ) как медико-социальной проблемы определяется высокой распространенностью заболевания, прогрессирующим течением, а также существенным повышением риска развития инфаркта миокарда и церебрального инсульта у таких больных [1].

Кроме того, зачастую АГ протекает на фоне метаболических расстройств, основными проявлениями которых являются гиперхолестеринемия, повышенный уровень инсулина и глюкозы в крови, приводящих к нарушениям клеточного метаболизма с развитием атеросклероза и других патологических состояний [1, 2]. При этом повышенный уровень инсулина, обладая проатерогенным действием, за счет поддержания активности иммунокомпетентных клеток, в том числе макрофагов, способствует прогрессированию атеросклероза и развитию его осложнений [3–5]. В результате развивающихся изменений в сосудистой стенке ускоряются отложение холестерина и разрастание соединительной ткани, что сопровождается патологическими изменениями, приводящими к гемодинамическим нарушениям. Вместе с тем в обмене холестерина и липопротеинов, в качестве антиатерогенных факторов, важную роль играют аполипопротеины (апо), в частности апоА и апоЕ [1, 2]. Так, аполипопротеины А (в том числе, апоА1), входящие в состав липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), обеспечивают транспорт холестерина из сосудов в печень, замедляя тем самым развитие атеросклероза. Выступая в качестве кофактора лецитинхолестеринацетилтрансферазы, эстерифицирующей холестерин, апоА также способствуют экскреции холестерина с желчью. Напротив, аполипопротеины В (апоВ100) усиливают отложение холестерина

в сосудистой стенке, способствуя прогрессированию атеросклероза [2, 6, 7].

Показано, что инфекционно-воспалительные заболевания, в частности, вызываемые *S. pneumoniae* и *H. pylori*, также могут запускать и поддерживать активность процессов, лежащих в основе атеросклероза, действуя синергично с такими факторами риска, как АГ и дислипидемия [8]. Прогрессированию воспалительного процесса сосудистой стенки способствуют окисленные формы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), обладающие активирующим влиянием на иммунокомпетентные клетки, в первую очередь макрофаги [2, 4]. Учитывая многофакторный патогенез атеросклероза и метаболических нарушений у таких больных, очевидно, что подходы к терапии таких больных должны включать системное воздействие на клетки с целью нормализации внутриклеточной активности сигнальных путей и механизмов реализации генетической информации, включая регуляцию транскрипции генов, оптимизирующих метаболическую активность [9, 10]. При этом для успешной коррекции патологических отклонений и профилактики осложнений необходимо одновременное достижение нескольких целей — снижение уровня apoB100, активности воспаления, а также повышение уровня apoА и нормализация углеводного обмена, включая коррекцию уровня инсулина в крови [2, 6, 11].

Одним из таких факторов, оказывающих модулирующее влияние на внутриклеточную активность и процессы сигнальной трансдукции, является низкоинтенсивное микроволновое излучение частотой 1 ГГц [12]. В связи с тем, что данный фактор обладает выраженным влиянием на биохимические процессы в клетках, в том числе на активность JAK/STAT и MAPK/SAPK-сигнальных путей, ока-

зывая модулирующее действие на чувствительность и реактивность клеток к разнообразным митогенам химической и физической природы, проявляющееся снижением провоспалительной активации иммунокомпетентных клеток, его использование может оказаться полезным при коррекции субклинического воспаления сосудистой стенки, нормализации продукции иммунокомпетентными клетками цитокинов и факторов роста, а также с целью повышения антиоксидантной защиты [13, 14].

На основании вышеизложенного **целью исследования** являлось изучение возможности использования низкоинтенсивной микроволновой терапии в комплексном лечении больных АГ.

Материалы и методы

Под наблюдением находились пациенты, поступившие в терапевтическое отделение кафедры-клиники терапии Саратовского военно-медицинского института в период 2008–2009 годов. В ходе рандомизированного двойного слепого контролируемого клинического исследования обследовано 60 пациентов обоего пола с метаболическим синдромом в сочетании с эссенциальной АГ I–II стадии со средним и высоким сердечно-сосудистым риском, поступивших в клинику на плановое лечение. Средний возраст обследованных составил 47,5 года (45–55 лет). Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых лиц без проявлений метаболического синдрома и АГ, средний возраст которых составил 48,5 года (46–55 лет).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Саратовского военно-медицинского института. Перед включением в исследование у каждого участника было получено информированное согласие. При поступлении пациентов в отделение осуществлялась рандомизация с использованием генератора случайных чисел с формированием двух групп с общим числом участников по 30 человек в каждой (группа сравнения и основная группа).

Пациенты основной группы и группы сравнения в течение всего периода нахождения в клинике (среднее пребывание $13,0 \pm 2,0$ суток) получали антигипертензивную терапию (лизиноприл, 10 мг, однократно утром), диуретики (индапамид-ретард, 1,5 мг однократно утром), аторвастатин (10 мг, однократно утром), ацетилсалициловую кислоту (100 мг, однократно ежедневно). Пациенты основной группы дополнительно к медикаментозному лечению с первых суток получали физиотерапию микроволновым излучением частотой 1 ГГц продолжительностью 40 минут на область грудины [12, 13]. При проведении физиотерапии использовался

серийно выпускаемый аппарат низкоинтенсивной микроволновой терапии «Акватор-02» (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/10939). Выбор области воздействия микроволн определялся удобством установки облучателя аппарата при проведении сеансов физиотерапии в положении пациента лежа на спине.

Критериями включения в исследование являлись: возраст 45–55 лет, информированное согласие на участие в исследовании, окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, АГ (артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст.), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л), отсутствие в течение предшествующих 3 месяцев госпитализации, острых бактериальных и вирусных инфекций. Критериями исключения из исследования являлись обострения воспалительных заболеваний внутренних органов, декомпенсация углеводного обмена, отказ от участия в исследовании.

В ходе исследования в сыворотке крови обследуемых лиц методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию инсулина, глюкогона, апоА1 и апоВ100. Оценка выраженности воспалительной реакции проводилась посредством исследования С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом. ИФА проводился на анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S. p. A., Италия) в соответствии с рекомендациями производителей наборов реактивов. Забор крови для исследования проводили из локтевой вены, натощак, в утренние часы (с 7:00 до 7:40).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). Данные исследования представляли в виде среднего значения, 25-го и 75-го перцентилей и медианы (Me) выборки. Сравнение средних значений в несвязанных выборках производили с помощью U-критерия Манна–Уитни, в связанных — с помощью T-критерия Вилкоксона. Исследование взаимосвязей изучаемых факторов проводили методом линейного корреляционного анализа.

Частотой исходов (%) в группах считалась частота достижения указанного эффекта в конце наблюдения (соответствовало частному от деления числа пациентов с достигнутым исходом и общего числа пациентов в группе $\times 100$). Относительный риск рассчитывался как частное от деления частот исходов в группе сравнения и основной группе. Показатель снижения относительного риска рассчитывался по формуле: $\text{снижение относительного риска} = 1 - \text{относительный риск}$. Снижение абсолютного риска оценивалось как разность частот ис-

ходов в основной группе и группе сравнения. Число больных, которым необходимо провести лечение для достижения установленного эффекта, рассчитывалось по формуле: 1 / снижение абсолютного риска [19].

Эффективность лечения оценивалась по динамике исследованных лабораторных показателей. При этом эффект лечения считался достигнутым при повышении уровня апоА на 5% и более, соотношения апоА / апоВ100 на 10% и более, снижении уровня апоВ100, инсулина, СРБ на 5% и выше.

Результаты исследования

Концентрация глюкогона в группе контроля составила 48,75 (36,37; 40,05; 67,81) пг/мл, инсулина — 2,742 (1,599; 2,594; 3,891) мкМЕ/мл, апоА1—1,354 (1,132; 1,404; 1,574) мкг/мл, апоВ100—0,947 (0,684; 1,032; 1,116) мкг/мл (соотношение апоА / апоВ100—1,43 ед.), СРБ — 2,624 (2,034; 2,666; 3,025) мг/мл. Уровень АД в группе контроля составил $122,5 \pm 5,0$ и $80 \pm 2,5$ мм рт. ст.

У обследованных больных АГ отмечалось повышение концентрации инсулина в плазме на 23,0% ($U = 369,0$; $p = 0,051$), сопровождавшееся снижением уровня глюкогона на 5,0% ($U = 510,0$; $p = 0,8$), апоА1 на 32,8% ($U = 145,0$; $p = 0,000002$), на фоне повышения концентрации в сыворотке апоВ100 на 35,1% ($U = 260,5$;

$p = 0,001$), а СРБ на 43,4% ($U = 363,0$; $p = 0,05$). Средние значения АД в основной группе составили $155,0 \pm 7,5$ и $95 \pm 5,0$ мм рт. ст. Выявленные различия с группой контроля носили статистически значимый характер ($U = 344,0$; $p = 0,043$).

Таким образом, у пациентов с АГ снижение уровня апоА1 ассоциировано с субклиническим воспалительным процессом, протекающим на фоне метаболического синдрома, проявлениями которого являются повышенный уровень инсулина и апоВ100.

Корреляции уровней исследованных факторов в группе контроля представлены в таблице 1.

Результаты корреляционного анализа исследованных факторов у практически здоровых лиц указывают на то, что уровень инсулина и глюкогона в целом характеризуется противоположными взаимосвязями с уровнем аполипопротеинов. При этом концентрация глюкогона отличается умеренной отрицательной корреляцией с уровнем апоА1 и положительной — с апоВ100, а инсулина — слабой положительной взаимосвязью с уровнем апоА1 и сильной отрицательной — с апоВ100. На этом фоне для уровней инсулина и глюкогона у практически здоровых лиц характерна умеренная отрицательная корреляция. Проведенный анализ также показал умеренную отрицательную связь между концентрациями апоА1 и СРБ и сильную отрица-

Таблица 1

КОРРЕЛЯЦИИ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ

	Глюкогон	Инсулин	АпоА1	АпоВ100	СРБ
Глюкогон		-0,45	-0,54	0,58	0,56
АпоА1	-0,54	0,28		0,01	-0,53
АпоВ100	0,58	-0,77	0,01		0,68
Инсулин	-0,45		0,28	-0,77	-0,94
СРБ	0,56	-0,94	-0,53	0,68	

Примечание: АпоА1 — аполипопротеин А1; апоВ100 — аполипопротеин В100; СРБ — С-реактивный белок; жирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции с уровнем значимости $p < 0,05$.

Таблица 2

КОРРЕЛЯЦИИ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ

	Глюкогон	Инсулин	АпоА1	АпоВ100	СРБ
Глюкогон		-0,31	0,11	-0,05	0,07
Инсулин	-0,31		-0,5	0,63	0,37
АпоА1	0,11	-0,5		-0,86	-0,42
АпоВ100	-0,05	0,63	-0,86		0,52
СРБ	0,07	0,37	-0,42	0,52	

Примечание: АпоА1 — аполипопротеин А1; апоВ100 — аполипопротеин В100; СРБ — С-реактивный белок; жирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции с уровнем значимости $p < 0,05$.

ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Показатель	ОР			СОР, %	САР	Число больных, которых необходимо лечить (95 % ДИ)
	ОР	-95 ДИ	+95 ДИ			
АпоА1, мкг/мл	0,31	0,15	0,63	68,9	0,49	2,0 (1,5–4,0)
АпоВ100, мкг/мл	0,78	0,34	0,97	21,9	0,18	5,5 (3,3–7,7)
АпоА1/АпоВ100, ед.	0,54	0,23	0,92	56,0	0,38	2,6 (2,0–4,5)
Инсулин, мкМЕ/мл	0,78	0,31	1,15	22,0	0,27	3,7 (2,5–5,5)
СРБ, мг/мл	0,78	0,35	0,98	22,0	0,17	5,8 (3,5–7,5)

Примечание: АпоА1 — аполипопротеин А1; апоВ100 — аполипопротеин В100; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; СОР — снижение относительного риска; САР — снижение абсолютного риска; СРБ — С-реактивный белок.

тельную — между уровнями инсулина и СРБ. При этом взаимосвязь уровня глюкозагона и апоВ100, как и глюкозагона с СРБ, отличалась умеренной силой и положительным характером.

Таким образом, у практически здоровых лиц повышение продукции инсулина ассоциировано со снижением уровня апоВ100 и СРБ, а глюкозагона — обратной тенденцией, со снижением продукции апоА1 и повышением уровня апоВ100, что отражает стимулирующее влияние глюкозагона на переход холестерина из печени в периферические ткани.

Корреляции исследованных показателей в основной группе представлены в таблице 2.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что у пациентов с АГ уровень инсулина умеренно коррелировал с уровнем апоА1, при этом связь носила отрицательный характер, в то время как положительная связь была выявлена между уровнем инсулина и концентрацией апоВ100. При этом отрицательная умеренная взаимосвязь установлена между концентрацией СРБ и уровнем апоА1 и положительная — с уровнем апоВ100.

Обращает на себя внимание, что у обследованных больных отмечается сильная отрицательная связь уровня апоА1 и апоВ100, не проявлявшаяся у практически здоровых лиц. Кроме того, у пациентов с АГ отмечается формирование сильной положительной взаимосвязи уровня инсулина и апоВ100, а также появление положительной корреляции концентрации инсулина и уровня СРБ. Выявленные особенности, очевидно, являются следствием формирующейся у таких больных инсулинорезистентности, стимулирующей воспалительную реакцию.

Проведенный анализ динамики исследованных показателей на фоне лечения показал, что у пациентов с АГ, получавших медикаментозную терапию, имело место повышение уровня глюкозагона в среднем на 2,2% ($T = 0,0$; $p = 0,018$), апоА1 на 0,96% ($T = 3,0$; $p = 0,063$), инсулина на 3,5% ($T = 13,0$;

$p = 0,11$). На этом фоне отмечалось снижение уровня апоВ100 в среднем на 2,7% ($T = 10,5$; $p = 0,083$) и СРБ на 2,4% ($T = 6,0$; $p = 0,18$). На фоне проводимого лечения у обследованных больных средний уровень АД составил $137,5 \pm 5,0$ и $87,5 \pm 2,5$ мм рт. ст.

У пациентов, получавших дополнительно к основному лечению низкоинтенсивную микроволновую терапию, уровень глюкозагона в сыворотке крови повышался в среднем на 1,3% ($T = 1,0$; $p = 0,028$) и апоА1 на 11,1% ($T = 1,0$; $p = 0,028$). При этом уровень инсулина снижался в среднем на 5,1% ($T = 32,5$; $p = 0,06$), апоВ100 на 5,4% ($T = 17,0$; $p = 0,015$), а СРБ на 5,3% ($T = 3,0$; $p = 0,05$). На этом фоне средний уровень АД у обследованных составил $133,5 \pm 5,0$ и $85,5 \pm 2,5$ мм рт. ст., статистически значимо не различаясь с показателями в группе, не получавшей микроволновую терапию.

Показатели эффективности комплексного лечения представлены в таблице 3.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что применение микроволновой терапии при лечении пациентов с АГ способствует в первую очередь повышению сывороточной концентрации апоА1, с тенденцией к нормализации соотношения апоА1/апоВ100, а также снижению содержания в крови инсулина. Менее выражено микроволны влияют на уровень апоВ100 и концентрацию СРБ. Анализ результатов исследования не выявил значимых различий показателей центральной гемодинамики в подгруппах основной группы ($U = 22,0$; $p = 0,29$). При этом в обеих подгруппах был достигнут целевой уровень АД.

Результаты оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных АГ, сочетающейся с метаболическим синдромом, свидетельствуют о том, что достижение целевых показателей при использовании комплексного подхода с добавлением к лечению низкоинтенсивной микро-

волновой терапии, в частности, повышение уровня в сыворотке крови апоА1, достигается в среднем у каждого второго пациента, снижение уровня СРБ — у каждого 6-го пролеченного. Результаты анализа также свидетельствуют о том, что положительная динамика соотношения апоА1/апоВ100 достигается в среднем у каждого третьего пациента, что в целом характеризует микроволновую терапию как достаточно эффективный метод, который может быть применен для повышения эффективности основного курса медикаментозной терапии у данной категории больных.

Следует также отметить, что в группе пациентов, не получавших микроволновую терапию, к окончанию курса лечения статистически значимой динамики исследованных показателей отмечено не было. Таким образом, учитывая результаты оценки динамики инсулина у обследованных больных, можно говорить о том, что низкоинтенсивная микроволновая терапия в целом оказывает благоприятное влияние на проявления метаболического синдрома, способствуя снижению активности субклинического воспалительного процесса сосудистой стенки.

Обсуждение

Риск развития разнообразных патологических состояний, связанных с повышенным АД, существенно повышается при наличии нарушений метаболизма жиров и глюкозы, в частности, при развитии дислипотеинемии и сахарного диабета. В этих условиях повышенное АД способствует ускоренному прогрессированию атеросклероза, нефропатии, микроангиопатий и тому подобных состояний.

Нарушение баланса аполипопротеинов, с повышением уровня ЛПНП и снижением ЛПВП, а также появление окисленных форм ЛПНП, холестерина и жирных кислот способствует ускоренному отложению холестерина в сосудистой стенке с поддержанием активности внутрисосудистого воспаления за счет активации макрофагов и нейтрофилов. Отложение холестерина в сосудистой стенке с последующим сужением просвета сосуда, воспалением и тромбозом в конечном итоге приводит к развитию стенокардии и инфаркту миокарда, являясь одной из основных причин инвалидизации таких больных [1, 2, 20].

В процессах, приводящих к атеросклерозу, важную роль играют макрофаги и нейтрофилы, проникающие трансэндотелиально в сосудистую стенку, чему способствует экспрессия на поверхности эндотелия молекул адгезии, в том числе, VCAM и E-селектина. Активация макрофагов,

участвующих в процессах метаболизма ЛПНП в ответ на цитокиновые стимулы, определяется активностью JAK/STAT-сигнального пути с преимущественным вовлечением в этот процесс рецепторной протеинкиназы JAK3 и факторов транскрипции STAT3 и STAT6 [2]. Упомянутый сигнальный путь регулирует функциональную активность иммунокомпетентных клеток в ответ на цитокины, продуцируемые как иммунными, так и неиммунными клетками, в частности, активированными фибробластами, эндотелиоцитами и миоцитами. При этом баланс и характер цитокинового окружения моноцитов определяет формирование одного из нескольких известных фенотипов макрофагов, в том числе провоспалительного — M1 и противовоспалительного — M2. Так, интерлейкин 4 (ИЛ-4) и фактор некроза опухоли β (ФНО β) способствуют формированию противовоспалительного фенотипа, отличающегося минимальной продукцией активных форм кислорода, высокой фагоцитарной активностью, секрецией ферментов ремоделирования соединительной ткани (матриксных металлопротеиназ), тогда как макрофаги фенотипа M1 развиваются под влиянием ФНО α , отличаясь выраженной продукцией провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , активных форм кислорода и цитотоксических факторов, принимают активное участие в реализации ответа острой фазы [20, 21]. Кроме этого, активация иммунокомпетентных клеток осуществляется за счет митоген-активируемого/стресс-активируемого сигнального пути, терминальными регуляторами которого являются протеинкиназы p38, ERK и JNK, а также фактор транскрипции NF- κ B. В отличие от предыдущего сигнального пути, данный механизм активируется преимущественно при контакте клетки с компонентами микроорганизмов, а также в ответ на стресс, то есть преимущественно в рамках формирования инфекционного процесса [15].

Очевидно, что хронический воспалительный процесс сосудистой стенки, сопровождающийся стимуляцией макрофагов компонентами микроорганизмов либо соответствующими цитокинами, способен поддерживать их провоспалительную активность достаточно длительное время. Кроме того, воздействие на макрофаги окисленных форм ЛПНП, формирующихся при недостаточности антиоксидантной системы, также способствует поддержанию продукции иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов, в первую очередь, ФНО α и ИЛ-1 β [4, 7]. При этом формирующийся воспалительный процесс сосудистой стенки наряду с нарушением липидного обмена является одним из механизмов прогрессирования атеросклероза

и эндотелиальной дисфункции [23, 24]. Напротив, обладая противовоспалительным эффектом, апоА1 способствуют нормализации реактивности макрофагов, снижают продукцию ими провоспалительных цитокинов, уменьшают экспрессию эндотелием молекул адгезии.

В настоящее время известно, что метаболические процессы в клетках регулируются при участии протеинкиназы АМРК и комплекса АКТ/mTOR/p70S6K, обеспечивающих энергетический и пластический баланс, определяющих чувствительность клеток к энергетическим субстратам (глюкоза, аминокислоты, липиды) и инсулину. При этом повышенная активность комплекса АКТ/mTOR, в том числе за счет его активации цитокинами (ФНО α) в сочетании с угнетением протеинкиназы АМРК, определяет развитие инсулинорезистентности. Напротив, повышение активности АМРК повышает чувствительность клетки к инсулину. Кроме того, обладая способностью подавлять фактор транскрипции NF- κ B, АМРК оказывает противовоспалительное действие за счет угнетения продукции клетками цитокинов ответа острой фазы, в том числе ФНО α и ИЛ-1 β [24].

В этих условиях одним из возможных путей нормализации метаболических нарушений является ограничение активации иммунокомпетентных клеток преимущественно за счет торможения синтеза аполипопротеинов В, ЛПНП, холестерина, а также повышения антиоксидантной защиты и замедления процессов окисления липопротеинов. При этом одним из механизмов реализации противовоспалительной активации служит стимуляция накопления в клетке циклических нуклеотидов, в том числе циклического аденозинмонофосфата, оказывающих ингибирующее влияние, опосредованное активацией протеинкиназы А. Кроме того, борьба с инсулинорезистентностью должна включать активацию протеинкиназы АМРК [24]. В этой связи следует отметить, что низкоинтенсивные микроволны частотой 1 ГГц обладают способностью подавлять фосфорилирование протеинкиназы АКТ1, модулировать активность MAPK/SAPK и JAK/STAT сигнальных путей, повышать содержание в клетках протеинкиназы АМРК, а также концентрацию циклического аденозинмонофосфата и стимулировать продукцию мононуклеарными клетками цельной крови противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 [13, 16, 17]. Таким образом, микроволны, модулируя состояние внутриклеточных процессов, могут оказывать регулирующее влияние на процессы атерогенеза, а также проявления метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции, определяющиеся дисрегуляцией иммунокомпетент-

ных клеток, в первую очередь макрофагов и лимфоцитов.

Анализ результатов проведенного исследования выявил у больных АГ признаки дислипотеинемии и инсулинорезистентности, развитие которых тесно связано с провоспалительной активностью иммунокомпетентных клеток. При этом у таких больных наблюдается не просто нарушение продукции отдельных молекул, а модификация взаимосвязей между ключевыми молекулярными механизмами, регулирующими их продукцию, проявляющаяся изменениями взаимосвязей между исследованными показателями. На этом фоне показано, что сочетанное применение микроволн в лечении таких больных оказывает более выраженный эффект на уровень в сыворотке крови апоА1 и соотношение апоА1/апоВ100, способствуя при этом уменьшению активности воспалительной реакции, что проявляется снижением концентрации СРБ. Молекулярной основой таких изменений может являться ограничение провоспалительной активации макрофагов за счет снижения активности в облученных клетках протеинкиназ MAPK/SAPK-сигнального пути, в частности JNK и MAPK38, ядерного фактора транскрипции NF- κ B, а также STAT-белков, в том числе STAT4 с повышением активности протеинкиназы АМРК [15, 17, 25]. Кроме того, обладая способностью к повышению содержания антиоксидантов в биологических средах, низкоинтенсивная микроволновая терапия способствует усилению антиоксидантной защиты и ограничению процессов окисления жирных кислот и ЛПНП [13, 14].

Отсутствие значимого гемодинамического эффекта микроволн указывает на минимальное влияние низкоинтенсивного излучения на вегетативную регуляцию и рефлекторные механизмы поддержания АД. При этом микроволны способствуют нормализации активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы за счет изменения экспрессии рецепторов 2-го типа к ангиотензину II [13]. Таким образом, очевидно, что антигипертензивный эффект микроволн способен отчетливо проявляться преимущественно в условиях неполного контроля соответствующих механизмов с использованием медикаментозных средств, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы и антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Указанные обстоятельства свидетельствуют о том, что низкоинтенсивное излучение частотой 1 ГГц может рассматриваться в качестве перспективного фактора физической природы, способного повысить эффективность медикаментозного лечения у больных АГ, сочетающейся с метаболическим

синдромом, в части коррекции проявлений дислипидемии и инсулинорезистентности.

Выводы

У пациентов с АГ на фоне метаболического синдрома имеет место снижение уровня апоА1, протекающее на фоне субклинического воспалительного процесса сосудистой стенки, находящегося в положительной взаимосвязи с уровнем в плазме инсулина. У обследованных больных повышение уровня инсулина в сыворотке ассоциировано со снижением уровня апоА1 и повышением уровня апоВ100, отражающим его проатерогенное влияние у больных АГ, протекающей на фоне метаболического синдрома.

Проводимое лечение сопровождается статистически значимым повышением продукции глюкозагона и концентрации апоА1, а также тенденцией к повышению продукции инсулина на фоне тенденции к снижению в сыворотке концентрации апоВ100 и СРБ.

У пациентов, получавших дополнительно к основному лечению низкоинтенсивную микроволновую терапию, отмечено менее значимое повышение в сыворотке глюкозагона при значительно более выраженном повышении уровня апоА1. Также применение низкоинтенсивной микроволновой терапии сопровождалось статистически значимым снижением уровня в сыворотке крови инсулина, апоВ100 и СРБ. Показатель числа больных, которых необходимо лечить, для достижения запланированного эффекта лечения в случае применения микроволновой терапии в отношении динамики апоА1 составил 2,0, инсулина — 3,7, апоВ100—5,5, СРБ — 5,8.

Одним из возможных механизмов повышения эффективности проводимого лечения в случае применения низкоинтенсивной микроволновой терапии является активация в клетках протеинкиназы АМРК, стимуляция накопления в клетках циклического аденозинмонофосфата, а также подавление активности протеинкиназы АКТ и повышение продукции лимфоцитами и макрофагами противовоспалительных цитокинов — ИЛ-4 и ИЛ-10.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Заболеваемость населения по основным классам, группам и отдельным болезням. Здравоохранение в России. 2015: стат. сб. Росстат. М., 2015. 176 с. URL: www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf (дата обращения: 24.06.2017). [Morbidity of population by main classes, groups and diseases. Health care in Russia. 2015: Stat. proceedings of the Rosstat.

Moscow, 2015. 176 p. [accessed 2017 Jun 24]. Available from: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf. In Russian].

2. Rydén L, Grant P, Anker S, Berne C, Cosentino F, Danchin N. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. Российский кардиологический журнал. 2014;(3):7–61. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-7-61 [Rydén L, J. Grant P, D. Anker S, Berne C, Cosentino F, Danchin N. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Russian Journal of Cardiology. 2014;(3):7–61. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-7-61. In Russian].

3. Макишева Р. Т. Повреждение клеток при сахарном диабете вызвано избыточным действием инсулина. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016; 1: Публикация 2–4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-4.pdf> (дата обращения: 09.02.2016). [Makisheva RT. Cellular damage in diabetes is caused by excess insulin action. Bulletin of new medical technologies. The electronic edition. 2016; 1: Publication 2–4 [accessed 2016 Feb 09]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-4.pdf>. In Russian].

4. Уметов М. А., Инарокова А. М., Хадзегова С. А., Вок Э. К., Кодзоев З. М. Метаболические и иммунные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний у водителей автотранспорта. Российский кардиологический журнал. 2004;(1):24–27. doi:10.15829/1560-4071-2004-1-24-27. [Umetov MA, Inarokova AM, Khadzegova SA, Vok EK, Kodzoev ZM. Metabolic and immune aspects of cardiovascular disease in car drivers. Russian Journal of Cardiology. 2004; (1):24–27. doi:10.15829/1560-4071-2004-1-24-27. In Russian].

5. Узбекова Н. Р., Хужамбердиев М. А., Таштемирова И. М. К вопросу о взаимосвязи активности симпатико-адреналовой системы и медиаторов иммунных нарушений у больных метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал. 2014;(3):72–75. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-72-75. [Uzbekova NR, Khuzhamberdiev MA, Tashtemirova IM. Interaction between sympatho-adrenal activity and immune mediators in patients with metabolic syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2014; (3):72–75. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-72-75. In Russian].

6. Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Отт А. В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. Российский кардиологический журнал. 2014; (3):63–71. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-63-71. [Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, Ott AV. Metabolic syndrome: challenging and unresolved issues. Russian Journal of Cardiology. 2014;(3):63–71. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-63-71. In Russian].

7. Ротарь О. П., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Ерина А. М., Солнцев В. Н. и др. Ассоциация компонентов метаболического синдрома с маркерами субклинического поражения органов-мишеней при динамическом наблюдении работников умственного труда. Российский кардиологический журнал. 2015;(9):38–43. doi:10.15829/1560-4071-2015-9-38-43 [Rotar OP, Boyarinova MA, Moguchaya EV, Kolesova EP, Erina AM, Solntsev VN et al. Association of the metabolic syndrome constituents with markers of subclinical target organ damage during follow-up of intellectual laborers. Russian Journal of Cardiology. 2015;(9):38–43. doi:10.15829/1560-4071-2015-9-38-43. In Russian].

8. Арлеевский И. П., Чернова О. А., Ганеева Л. А. Микоплазменные инфекции и инфаркт миокарда. Российский кардиологический журнал. 2003;(4):17–23. [Arleyevsky IP, Chernova OA, Ganeyeva LA, Safin IN, Chernov VM. Mycoplasma spp. Infections and myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2003; (4):17–23. doi:10.15829/1560-4071-2003-4-17-23. In Russian].

9. Хадарцев А. А., Морозов В. Н., Хрупачев А. Г. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса. Фундаментальные исследования. 2012; (4–2): 371–375. [Khadartcev AA, Morozov VN, Kropachev AG. Depression anti-stress mechanisms as a basis for the development of the pathological process. *Fundamental Research*. 2012;(4–2): 371–375. In Russian].
10. Хадарцева К. А., Беляева Е. А., Борисова О. Н., Атлас Е. Е. Возможности внешнего управления физиологическими и патологическими процессами в организме человека (краткий обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015;3:8–2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E20153/5244.pdf> (дата обращения: 28.09.2015). doi:10.12737/13371 [Khadartcev AA, Belyaeva EA, Borisova ON, Atlas EE. The possibility of external control of physiological and pathological processes in the human body (brief review). *Bulletin of new medical technologies. The electronic edition*. 2015;(3):8–2 [Accessed 2015 Sep 28]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E20153/5244.pdf>. doi:10.12737/13371. In Russian].
11. Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: под ред. И. Н. Макаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 304 с. Rehabilitation in diseases of the cardiovascular system: ed. by IN Makarova. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 304 p. In Russian].
12. Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Barteneva TA, Barsukova LP, Kostrovitskiy YuV, Petrosyan VI et al. Some strategies of activation therapy using radiations of microwave ranges in experiments on tumor-bearing animals. *Cardiometry*. 2015;7: 30–35.
13. Логаткина А. В., Бондарь С. С., Терехов И. В., Собченко А. А. Метаболические эффекты низкоинтенсивной дециметровой физиотерапии при артериальной гипертензии. Вестник новых медицинских технологий. 2015;22(2):71–77. [Logatkina AV, Bondar SS, Terekhov IV, Sobchenko AA. Metabolic effects of low-intensity decimeter physical therapy in arterial hypertension. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2015;22(2):71–77. In Russian].
14. Логаткина А. В., Бондарь С. С., Аржников В. В., Терехов И. В. Продукция цитокинов, растворимых форм ко-стимуляторных молекул и окиси азота у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне низкоинтенсивной микроволновой терапии. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016;1:2–5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-5.pdf> (дата обращения: 10.02.2016). [Logatkina AV, Bondar SS, Arzhnikov VV, Terekhov IV. Production of cytokines, soluble forms of co molecules and nitric oxide in patients with coronary heart disease on the background of low-intensity microwave treatment. *Bulletin of New Medical Technologies. The electronic edition*. 2016;1:2–5 [Accessed 2016 Feb 10]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-5.pdf>. In Russian].
15. Бондарь С. С., Логаткина А. В., Терехов И. В. Влияние низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц на состояние MAPK/SAPK-сигнального пути в мононуклеарных лейкоцитах. Биомедицинская радиоэлектроника. 2016;10:28–36. [Bondar SS, Logatkina AV, Terekhov IV. Effect of low intensity microwave radiation with a frequency of 1 GHz on the state of the MAPK/SAPK-signaling pathways in mononuclear leukocytes. *Biomedical Electronics*. 2016;10:28–36. In Russian].
16. Терехов И. В., Солодухин К. А., Ицкович В. О. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на продукцию цитокинов клетками цельной крови при внебольничной пневмонии. Цитокины и воспаление. 2012;11(4):67–72. [Terekhov IV, Solodukhin KA, Itskovich VO. Peculiarities of biological action of low-intensity microwave radiation on cytokine production by whole blood cells in community-acquired pneumonia. *Cytokines and Inflammation*. 2012;11(4):67–72. In Russian].
17. Терехов И. В., Хадарцев А. А., Бондарь С. С. Состояние рецепторзависимых сигнальных путей в гранулоцитах периферической крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016;93(3):23–28. doi:10.17116/kurort2016323-28. [Terekhov IV, Khadartcev AA, Bondar SS. State of recuperability signaling pathways in granulocytes of peripheral blood of patients community-acquired pneumonia under the influence of microwave radiation. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury = The Issues of Balneology, Physiotherapy and Physical Training*. 2016;93(3):23–28. doi:10.17116/kurort2016323-28. In Russian].
18. Терехов И. В., Солодухин К. А., Никифоров В. С. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии. Медицинская иммунология. 2012;14(6):541–544. [Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS, Gromov MS, Parfenyk VK, Bondar SS. Effects of low-intensity microwave irradiation upon intracellular signaling of mononuclear cells in pneumonia patients. *Medical Immunology (Russia)*. 2012;14(6):541–544. doi:10.15789/1563-0625-2012-6-541-544. In Russian].
19. Власов В. В., Реброва О. Ю. Доказательная медицина: оценка лечебных и профилактических вмешательств. Заместитель главного врача. 2010;(7):53–64. [Vlasov VV, Rebrova OYu. Evidence-based medicine: evaluation of therapeutic and preventive interventions. *Zamestitel Glavnogo Vracha = Deputy Chief Physician*. 2010;(7):53–64. In Russian].
20. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circul*. 1994;90(2):775–778.
21. De Paoli F, Staels B, Chinetti-Gbaguidi G. Macrophage phenotypes and their modulation in atherosclerosis. *Circ J*. 2014;78(8):1775–1781.
22. Корякина Л. Б., Пивоваров Ю. И., Курильская Т. Е. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы). Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013;2–1(90):165–170. [Koryakina LB, Pivovarov YI, Kurilskaya TE. Dysfunction of the vascular endothelium in arterial hypertension and coronary heart disease (review of literature). *Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Centre of Siberian Branch of the Russian Academy of medical Sciences*. 2013;2–1(90):165–170. In Russian].
23. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285–1295.
24. Viollet B, Mounier R, Leclerc J, Yazigi A, Foretz M, Andreelli F. Targeting AMP-activated protein kinase as a novel therapeutic approach for the treatment of metabolic disorders. *Diabetes Metab*. 2007;33(6):395–402.
25. Логаткина А. В., Никифоров В. С., Бондарь С. С., Терехов И. В. Воспалительные цитокины и сигнальные системы мононуклеарных клеток периферической крови при ишемической болезни сердца. Клиническая медицина. 2017; 95(3):238–244. [Logatkina AV, Nikiforov VS, Bondar SS, Terekhov IV. Proinflammatory cytokines and signaling pathways in peripheral blood mononuclear cells in patients with coronary artery disease. *Clinical Medicine*. 2017;95(3):238–244. In Russian].

Информация об авторах

Хадарцев Александр Агубечирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского института ФГБОУ ВПО ТулГУ, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВПО ТулГУ, e-mail: medins@tsu.tula.ru;

Логаткина Анна Владимировна — аспирант кафедры внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВПО ТулГУ, e-mail: Logatkina_a@mail.ru;

Терехов Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей патологии Медицинского института ТулГУ, e-mail: trft@mail.ru;

Бондарь Станислав Станиславович — аспирант кафедры внутренних болезней Медицинского института ТулГУ, e-mail: stos34@mail.ru.

Author information

Alexandr A. Khadartcev, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Medical Institute, Tula State University, Head, Department of Internal Diseases, e-mail: medins@tsu.tula.ru;

Anna V. Logatkina, MD, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases, Tula State University, e-mail: Logatkina_a@mail.ru

Igor V. Terekhov, MD, PhD, Associate Professor, Department of General Pathology, Tula State University, e-mail: trft@mail.ru;

Stanislav S. Bondar, MD, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases, Tula State University, e-mail: stos34@mail.ru.